

Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

И.Б. Зуева, К.И. Ванаева, Е.Л. Санец, Н.В. Морошкина

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Зуева И.Б. — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Ванаева К.И. — врач кардиологического отделения № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Санец Е.Л. — научный сотрудник лаборатории «Метаболический синдром» ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Морошкина Н.В. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «Метаболический синдром» ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 496–86–00. E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

Резюме

Цель исследования — оценить и сравнить эффективность терапии периндоприлом, эпросартаном и амлодипином по влиянию на когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением (ОЖ). **Материалы и методы.** В рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование были включены 78 больных, средний возраст $46,8 \pm 5,5$ года. Пациентам назначали периндоприл ($n = 26$), эпросартан ($n = 26$), амлодипин ($n = 26$). Длительность монотерапии — 12 месяцев. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД), нейропсихологическое тестирование и когнитивный вызванный потенциал (КВП) для оценки когнитивных функций. **Результаты.** На фоне терапии эпросартаном и амлодипином отмечается более значимое улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования и КВП у пациентов с АГ и ОЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in hypertensive patients with obesity

I.B. Zueva, K.I. Vanaeva, E.L. Sanecz, N.V. Moroshkina

Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

I.P. Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 496–86–00. E-mail: iravit@yandex.ru (Irina B. Zueva, MD, PhD, the Chief of the Cardiology Department № 1 of Myocardial Infarction at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To assess and compare efficacy of perindopril, eprosartan and amlodipine according to their effects on cognitive function in patients with arterial hypertension and obesity. **Design and methods.** This open clinical trial included 78 patients (mean age — $46,8 \pm 5,5$ years), 26 of them received perindopril, 26 — eprosartan, and 26 — amlodipine. Monotherapy has lasted for 12 months. At baseline and 12 months later, all participants

underwent 24-hour blood pressure monitoring, neuropsychological testing and cognitive evoked potential (P300) to assess cognitive function. **Results.** Twelve-month monotherapy with eprosartan and amlodipine significantly improved cognitive function (neuropsychological testing and P300) in patients with obesity and arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, cognitive dysfunction, angiotensin II receptor antagonist, angiotensin-converting enzyme inhibitor, calcium channel blockers.

Статья поступила в редакцию: 26.08.12. и принята к печати: 31.08.12.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является доказанным независимым фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, других сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. В последние десятилетия активно изучается роль АГ в развитии и прогрессировании нарушения когнитивных функций — от легких и умеренных когнитивных расстройств до степени деменции. Взаимосвязь между высоким артериальным давлением (АД) и расстройствами когнитивных функций у пожилых пациентов была установлена в таких крупных эпидемиологических исследованиях, как EVA GOTHEBURG, HONOLULU-ASIA AGING STUDY [4, 5]. В исследовании HONOLULU-ASIA AGING STUDY, продолжавшемся около 30 лет при участии 3735 человек в возрасте от 45 до 50 лет, было показано, что высокое систолическое АД (САД) в середине жизни прямо коррелировало с риском когнитивного снижения в преклонном возрасте: повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск умеренных когнитивных нарушений (КН) на 7 %, а тяжелых — на 9 % [4].

Протективные свойства антигипертензивных препаратов в отношении органов-мишеней уже в течение многих лет являются одним из критериев эффективной терапии АГ [6]. Несмотря на то, что связь между инсультом, деменцией и АГ очевидна, вопрос о роли антигипертензивной терапии в профилактике деменции стал изучаться относительно недавно. В настоящее время нет данных о том, антигипертензивные препараты какого класса обладают наиболее выраженным церебропротективным эффектом, особенно если это касается пациентов молодого и среднего возраста с высоким кардиометаболическим риском. В ходе клинических исследований появились данные о преимущественном церебропротективном действии ряда лекарственных препаратов. В этой связи было проведено данное исследование.

Цель исследования

Целью настоящего исследования были оценка и сравнение эффективности терапии периндоприлом, эпросартаном и амлодипином по влиянию на ког-

нитивные функции у пациентов с АГ и ожирением (ОЖ).

Материалы и методы

В рандомизированное контролируемое открытое исследование включались мужчины и женщины от 35 до 55 лет с диагнозом АГ, установленным не менее чем за один год до включения в исследование, и впервые выявленным когнитивным дефицитом, у которых уровень диастолического артериального давления (ДАД) был ≥ 90 и < 110 мм рт. ст., а уровень САД был ≥ 140 мм рт. ст. и < 180 мм рт. ст. В исследование не включались больные с тяжелой АГ, вторичной АГ, с указанием в анамнезе на острое нарушение мозгового кровообращения; ишемическую болезнь сердца; нарушения ритма, требующие приема антиаритмических препаратов; хроническую сердечную недостаточность (III–IV функциональный класс); с непереносимостью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (АТ II) I-го типа, антагонистов кальция; с наличием серьезных сопутствующих заболеваний; значимой тревогой и депрессией; алкоголизмом, принимающие антидепрессанты; с беременностью или кормлением грудью, менопаузой; вероятностью несоблюдения расписания визитов по любой причине; вероятностью угрозы здоровью (заранее известная невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и прочее); с сахарным диабетом.

Длительность лечения составила 12 недель. Всего предусматривалось 4 визита: на визите В-1 после ознакомления больного с целями и задачами исследования проводилась оценка соответствия критериям включения/исключения и подписание информированного согласия. При необходимости на 5 дней пациенту отменялась антигипертензивная терапия («период отмыва») (если требовалась постепенная отмена терапии, то «период отмыва» увеличивался до 10–14 дней). На визите В0 проводилась рандомизация методом конвертов в одну из групп терапии — в I группе назначался периндоприл в дозе 5 мг в сутки (Престариум А 5 мг, фирма «Сервье», Франция), II группа получала

эпросартан в дозе 600 мг в сутки (Теветен 600 мг, фирма «Эбботт Продактс», Германия), III группа — амлодипин в дозе 5 мг (Норваск 5 мг, фирма «Пфайзер», Германия).

На следующем визите В1 (28 ± 5 дней) оценивалась общая переносимость препарата, фиксировались возможные побочные явления, проверялось соблюдение пациентом режима приема препарата, проводилось измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). При необходимости дозы препаратов увеличивались: периндоприла — до 10 мг, эпросартана — до 800 мг и амлодипина — до 10 мг. Критериями повышения дозы являлось отсутствие снижения АД до «целевого уровня». На визите В2 (12 недель) оценивались общая переносимость препарата, возможные побочные явления, соблюдение пациентом режима приема препарата, АД и ЧСС. Измерение АД производилось с точностью до 2 мм рт. ст. в положении сидя, после 5 минут отдыха, трехкратно с интервалом в 2–3 минуты. В дальнейшем регистрировались средние из трех измерений. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось с помощью аппарата TONOPORT V (GE Medical System, Германия).

Всем больным проводилось клиническое обследование с измерением антропометрических показателей: окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ). Осуществлялся забор крови для определения уровня глюкозы плазмы и показателей липидного спектра с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе (производство ARCHITECT C8000, Германия).

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат теста CFQ < 1 балла оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, результат CFQ > 1 балла оценивался как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций.

Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS). Количественная оценка когнитивных функций определялась методом когнитивного вызванного потенциала (КВП) с помощью электромиографии/вызванных потенциалов (ЭМГ/ВП) Nicolet Viking Select.

СМАД, нейропсихологическое тестирование, регистрация КВП, забор крови проводились исходно и по окончании лечения.

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При систематизации и статистической обработке данных различия считались значимыми при уровне

Таблица 1

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ

Показатель	Периндоприл (n = 26)	Эпросартан (n = 26)	Амлодипин (n = 26)
Пол (мужчины/женщины), n	14/12	10/16	13/13
Возраст, годы	$46,82 \pm 4,56$	$46,76 \pm 5,94$	$46,27 \pm 5,68$
Длительность АГ, годы	$6,15 \pm 1,92$	$6,28 \pm 1,27$	$6,32 \pm 1,16$
Офисное САД, мм рт. ст.	$148,7 \pm 9,91$	$151,32 \pm 10,54$	$150,27 \pm 9,72$
Офисное ДАД, мм рт. ст.	$92,25 \pm 9,06$	$93,09 \pm 8,60$	$94,75 \pm 8,29$
ИМТ, кг/м ²	$32,14 \pm 4,85$	$31,93 \pm 4,71$	$31,82 \pm 4,93$
Окружность талии, см	$101,55 \pm 12,47$	$102,95 \pm 10,11$	$102,51 \pm 9,16$
ОХС, ммоль/л	$5,85 \pm 1,47$	$5,71 \pm 1,58$	$5,68 \pm 1,41$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,23 \pm 0,42$	$1,24 \pm 0,40$	$1,26 \pm 0,43$
ТГ, ммоль/л	$2,4 \pm 0,82$	$2,5 \pm 0,91$	$2,3 \pm 0,90$
Глюкоза, ммоль/л	$5,46 \pm 0,62$	$5,53 \pm 0,61$	$5,58 \pm 0,63$

Примечание: * — $p < 0,05$; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Таблица 2

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В ГРУППАХ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ, ЭПРОСАРТАНОМ И АМЛОДИПИНОМ

Показатель	Периндоприл		Эпросартан		Амлодипин	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	139,7 ± 11,4	128,6 ± 10,6*	140,6 ± 12,4	126,7 ± 9,8*	140,9 ± 11,6	126,1 ± 10,1*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	87,9 ± 10,6	78,5 ± 9,2*	88,4 ± 10,1	76,5 ± 9,3*	88,9 ± 9,8	76,1 ± 10,4**
Среднее САД за день, мм рт. ст.	145,9 ± 12,3	132,8 ± 10,9*	142,1 ± 11,9	130,6 ± 10,7*	143,8 ± 10,2	130,1 ± 10,6*
Среднее ДАД за день, мм рт. ст.	89,6 ± 8,9	81,2 ± 7,9*	90,6 ± 7,4	77,0 ± 8,1*	90,8 ± 7,2	76,9 ± 7,3**
Среднее САД за ночь, мм рт. ст.	138,6 ± 9,6	126,7 ± 11,2*	138,2 ± 10,3	125,5 ± 11,7*	137,6 ± 10,2	124,9 ± 9,8
Среднее ДАД за ночь, мм рт. ст.	85,6 ± 8,4	77,2 ± 9,1*	86,3 ± 9,2	76,1 ± 8,5*	86,9 ± 8,6	75,9 ± 8,4**
% превышения САД, сутки	25,1 ± 4,2	16,2 ± 4,8*	24,3 ± 5,1	15,2 ± 4,9*	24,8 ± 4,5	14,6 ± 4,2**
% превышения САД, за день	24,6 ± 5,1	15,1 ± 5,2*	23,6 ± 6,1	14,5 ± 5,6*	23,8 ± 5,9	13,6 ± 5,1**
% превышения САД, за ночь	24,9 ± 5,3	17,4 ± 5,6*	25,1 ± 5,4	17,6 ± 5,9*	25,4 ± 5,2	16,8 ± 6,2**
% превышения ДАД, сутки	21,6 ± 5,0	14,3 ± 5,2*	20,8 ± 5,4	14,1 ± 5,5*	21,4 ± 6,2	13,9 ± 5,6*
% превышения ДАД, за день	22,7 ± 5,7	15,4 ± 5,1*	21,5 ± 5,2	15,0 ± 5,9*	21,9 ± 6,0	14,8 ± 5,4**
% превышения ДАД, за ночь	20,9 ± 5,1	14,4 ± 5,0*	20,6 ± 5,4	14,6 ± 5,2*	20,3 ± 5,3	14,1 ± 5,2*
Индекс времени САД, сутки	23,7 ± 5,8	14,1 ± 5,1*	24,5 ± 6,2	14,2 ± 5,2*	24,1 ± 6,0	14,3 ± 5,0*
Индекс времени САД, за день	24,3 ± 6,1	13,7 ± 4,9*	23,8 ± 4,8	14,6 ± 6,1*	24,1 ± 5,4	14,0 ± 5,2*
Индекс времени САД, за ночь	22,4 ± 5,6	13,9 ± 5,0*	21,6 ± 5,4	12,6 ± 5,0**	21,9 ± 5,2	12,3 ± 5,6*
Индекс времени ДАД, сутки	23,1 ± 5,8	15,1 ± 5,6*	22,7 ± 5,9	14,8 ± 5,0*	22,3 ± 5,4	14,3 ± 5,1*
Индекс времени ДАД, за день	24,8 ± 6,2	15,8 ± 5,3*	21,5 ± 5,6	14,1 ± 6,2*	21,8 ± 6,0	14,1 ± 6,0*
Индекс времени ДАД, за ночь	22,4 ± 5,9	14,8 ± 5,5*	21,1 ± 5,0	14,0 ± 6,1*	20,7 ± 5,9	13,8 ± 5,4*

Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

$p < 0,05$. При анализе качественных признаков использовался критерий χ^2 .

В исследование было включено 78 больных, средний возраст $46,8 \pm 5,5$ года. Длительность АГ составила $6,3 \pm 1,2$ года. Сравнительный анализ групп после рандомизации не выявил различий по полу, возрасту, уровню «офисного» АД, ИМТ, ОТ (табл. 1).

Во всех трех группах значение ИМТ свидетельствовало о наличии ОЖ ($32,1 \pm 4,9$, $31,9 \pm 4,7$ и

$31,8 \pm 4,9$ кг/м² соответственно, $p > 0,05$). В группе пациентов, получавших периндоприл, эпросартан и амлодипин, уровень САД был $148,7 \pm 9,9$; $151,3 \pm 10,5$ и $150,3 \pm 9,7$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$), ДАД — $92,3 \pm 9,1$; $93,1 \pm 8,6$ и $94,8 \pm 8,3$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$). Уровень общего холестерина (ОХС) был $5,9 \pm 1,5$; $5,7 \pm 1,5$ и $5,7 \pm 1,4$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Показатели уровня глюкозы также не различались в обследованных

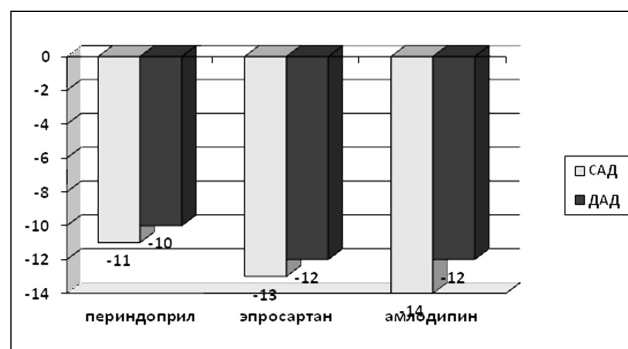
группах: $5,5 \pm 0,6$; $5,5 \pm 0,6$ и $5,6 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, завершили участие в соответствии с протоколом. К 12-й неделе все больные достигли целевого уровня АД по результатам «офисных» измерений. Повышение дозы исследуемых препаратов на визите В1 потребовалось у 14 (53,8 %) больных в группе периндоприла, у 10 (38,5 %) больных, получавших эпросартан, и у 13 (50 %) — в группе пациентов, принимавших амлодипин. Таким образом, целевого уровня АД на терапии 5 мг периндоприла удалось добиться у 12 (46,2 %) больных, а на терапии 600 мг эпросартана — у 16 (61,5 %). Нежелательных явлений, требующих изменения терапии, на протяжении всего исследования зарегистрировано не было. Степень снижения АД по результатам «офисных» измерений представлена на рисунке 1. Как видно из приведенных данных, у пациентов с АГ и ОЖ прослеживается положительная динамика снижения АД. Однако по степени снижения АД при «офисных» измерениях выявлена тенденция к более выраженному снижению как САД, так и ДАД на фоне терапии эпросартаном и амлодипином.

Результаты СМАД в динамике продемонстрировали значительное снижение среднесуточного САД и ДАД, среднего САД и ДАД за день и ночь во всех трех группах. Динамика параметров СМАД на фоне терапии представлена в таблице 2.

Рисунок 1. Динамика «офисного» артериального давления в обследованных группах пациентов



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

При этом в ночные часы динамика АД была несколько более выражена на фоне терапии эпросартаном и амлодипином. При сравнительном анализе степени снижения АД оказалось, что большего снижения среднесуточного САД и ДАД удавалось добиться в группе больных, получавших эпросартан ($p = 0,063$ для САД и $p = 0,84$ для ДАД), за счет снижения средненочного САД и ДАД ($p < 0,05$) и у пациентов, принимавших амлодипин ($p = 0,052$ для САД и $p = 0,71$ для ДАД), также за счет снижения средненочного САД и ДАД ($p < 0,05$). По результатам СМАД у всех пациентов определялось нарушение суточного профиля САД или ДАД в виде отсутствия ночного снижения АД. В группе периндоприла нормализация величины суточного индекса наблюдалась только у 7 больных, в то время

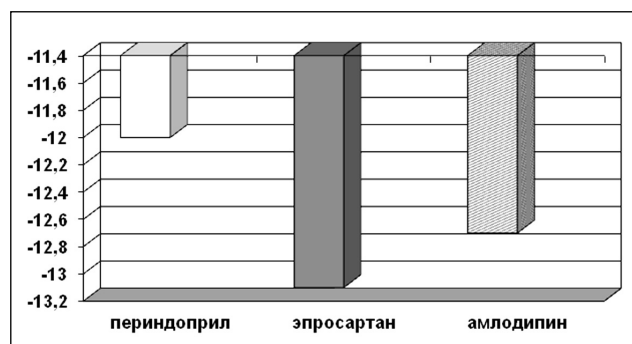
Таблица 3

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ

Показатель	Исходно (n = 26)	На фоне терапии (n = 26)
MMSE, баллы	$26,4 \pm 2,5$	$26,8 \pm 2,0$
CFQ, баллы	$1,4 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,3^*$
FAB, баллы	$16,1 \pm 1,4$	$16,2 \pm 1,2$
Тест «часы», баллы	$8,9 \pm 1,0$	$9,1 \pm 0,8$
Тест «10 слов по Лурии», баллы	$5,8 \pm 1,3$	$6,5 \pm 1,4^*$
Шифровка, баллы	$44,6 \pm 9,2$	$47,1 \pm 9,2$
Семантическое восприятие	$2,4 \pm 2,1$	$2,0 \pm 1,9$
Семантическая беглость		
Животные, число слов	$14,3 \pm 3,3$	$14,8 \pm 2,8$
Слова на «Б», число слов	$9,8 \pm 2,7$	$10,6 \pm 2,6$
Слова на «С», число слов	$11,1 \pm 2,8$	$11,4 \pm 2,6$
Тест Шульте, сек	$210,5 \pm 29,1$	$208,3 \pm 27,9$
Проба Векслера, ЭПП, баллы	$120,1 \pm 17,3$	$123,3 \pm 17,2$

Примечание: * — $p < 0,05$; MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест рисования часов; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; Шульте — тест на внимание Шульте; Векслера — тест памяти Векслера; ЭПП — эквивалентный показатель памяти.

Рисунок 2. Динамика продолжительности латентного периода когнитивных вызванных потенциалов на фоне терапии исследуемыми препаратами



как нормализация суточного индекса у больных, принимавших эпросартан, зарегистрирована в 14 случаях ($\chi^2 = 7,43$; $p < 0,01$), а среди пациентов, получавших амлодипин, — в 12 случаях ($\chi^2 = 6,72$; $p < 0,01$).

Проведенное тестирование продемонстрировало улучшение когнитивных функций на фоне терапии периндоприлом (табл. 3).

Как видно из приведенных данных, на фоне терапии периндоприлом отмечалась тенденция к увеличению MMSE ($26,4 \pm 2,5$ и $26,8 \pm 2,0$ балла соответственно, $p > 0,05$). Значимо улучшались показатели, отражающие состояние краткосрочной памяти ($5,8 \pm 1,3$ и $6,5 \pm 1,4$ балла соответственно, $p < 0,05$). На фоне лечения периндоприлом уменьшилось количество жалоб на нарушение памяти ($1,4 \pm 0,4$ и $1,2 \pm 0,3$ балла соответственно, $p < 0,05$).

На фоне терапии эпросартаном отмечалось снижение когнитивного дефицита (табл. 4).

В результате проведенного лечения значимо увеличивался показатель по тесту MMSE ($26,6 \pm 3,0$ и $28,1 \pm 2,4$ балла соответственно, $p < 0,05$), CFQ ($1,3 \pm 0,3$ и $1,1 \pm 0,3$ балла соответственно, $p < 0,05$), результаты теста «10 слов по Лурии» ($5,5 \pm 1,4$ и $7,0 \pm 1,3$ балла соответственно, $p < 0,05$), шифровки ($44,7 \pm 9,3$ и $47,6 \pm 7,7$ балла соответственно, $p < 0,05$), теста Векслера ($119,3 \pm 18,4$ и $125,5 \pm 17,8$ балла соответственно, $p < 0,05$), снизились параметры теста Шульте ($216,4 \pm 27,6$ и $211,1 \pm 26,1$ сек соответственно, $p < 0,05$).

В группе пациентов, получавших амлодипин, также было зарегистрировано уменьшение когнитивных расстройств (табл. 5).

На фоне лечения амлодипином значимо увеличивался показатель по тесту MMSE ($26,5 \pm 2,2$ и $28,3 \pm 1,7$ балла соответственно, $p < 0,05$), результаты теста «10 слов по Лурии» ($5,4 \pm 1,4$ и $6,8 \pm 1,1$ балла соответственно, $p < 0,05$), шифровки ($47,7 \pm 10,6$ и $50,8 \pm 9,5$ балла соответственно, $p < 0,05$), теста Векслера ($121,4 \pm 16,7$ и $127,4 \pm 15,2$ балла соответственно, $p < 0,05$), снижались показатели теста Шульте ($208,9 \pm 45,9$ и $200,3 \pm 42,3$ сек соответственно, $p < 0,05$), уменьшались жалобы пациентов на нарушение памяти ($1,2 \pm 0,4$ и $1,0 \pm 0,3$ балла соответственно, $p < 0,05$).

При регистрации КВП было выявлено более значимое уменьшение продолжительности латентного периода КВП на фоне терапии эпросартаном и амлодипином (рис. 2). В результате проводимой терапии регистрировалось снижение

Таблица 4

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЭПРОСАРТАНОМ

Показатель	Исходно (n = 26)	На фоне терапии (n = 26)
MMSE, баллы	$26,6 \pm 3,0$	$28,1 \pm 2,4^*$
CFQ, баллы	$1,3 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3^*$
FAB, баллы	$16,6 \pm 1,3$	$17,0 \pm 1,0$
Тест «часы», баллы	$9,0 \pm 0,9$	$9,5 \pm 0,9$
Тест «10 слов по Лурии», баллы	$5,5 \pm 1,4$	$7,0 \pm 1,3^*$
Шифровка, баллы	$44,7 \pm 9,3$	$47,6 \pm 7,7^*$
Семантическое восприятие	$2,2 \pm 1,5$	$1,9 \pm 1,4$
Семантическая беглость		
Животные, число слов	$14,2 \pm 2,8$	$15,2 \pm 2,3$
Слова на «Б», число слов	$10,0 \pm 2,0$	$11,2 \pm 1,9$
Слова на «С», число слов	$10,3 \pm 2,0$	$11,0 \pm 2,0$
Тест Шульте, сек	$216,4 \pm 27,6$	$211,1 \pm 26,1^*$
Проба Векслера, ЭПП, баллы	$119,3 \pm 18,4$	$125,5 \pm 17,8^*$

Примечание: * — $p < 0,05$; MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест рисования часов; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; Шульте — тест на внимание Шульте; Векслера — тест памяти Векслера; ЭПП — эквивалентный показатель памяти.

Таблица 5

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ

Показатель	Исходно (n = 26)	На фоне терапии (n = 26)
MMSE, баллы	26,5 ± 2,2	28,3 ± 1,7*
CFQ, баллы	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,3*
FAV, баллы	16,6 ± 1,2	17,1 ± 1,2
Тест «часы», баллы	9,1 ± 0,9	9,4 ± 0,7
Тест «10 слов по Лурии», баллы	5,4 ± 1,4	6,8 ± 1,1*
Шифровка, баллы	47,7 ± 10,6	50,8 ± 9,5*
Семантическое восприятие	2,1 ± 2,2	1,8 ± 2,1
Семантическая беглость		
Животные, число слов	14,8 ± 1,5	16,5 ± 1,3*
Слова на «Б», число слов	11,7 ± 1,9	12,8 ± 1,5
Слова на «С», число слов	12,7 ± 2,2	12,7 ± 2,1
Тест Шульте, сек	208,9 ± 45,9	200,3 ± 42,3*
Проба Векслера, ЭПП, баллы	121,4 ± 16,7	127,4 ± 15,2*

Примечание: * — $p < 0,05$; MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест рисования часов; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; Шульте — тест на внимание Шульте; Векслера — тест памяти Векслера; ЭПП — эквивалентный показатель памяти.

продолжительности латентного периода КВП: периндоприлом ($-12,0 \pm 6,9$ мсек, $p < 0,05$), эпросартаном ($-13,1 \pm 6,6$ мсек, $p < 0,05$), амлодипином ($-12,7 \pm 6,8$ мсек, $p < 0,05$).

Обсуждение

Как известно, наличие АГ является одним из патогенетических факторов развития сосудистой деменции, которая сопровождается нарушением высших психических функций, резким ухудшением качества жизни больных, их социальной адаптации и существенно повышает затраты на лечение. Так, во Фремингемском исследовании в течение 12–15 лет наблюдали 1695 больных АГ в возрасте от 55 до 88 лет. В результате наблюдения была установлена отрицательная обратная связь между уровнями АД, длительностью АГ и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов [7]. В другом крупном исследовании, включавшем 1 000 больных АГ и длившемся 20 лет, показано, что повышение АД в 50 лет является фактором риска развития когнитивных расстройств в 70 лет [8]. Высокий уровень среднесуточного АД, отсутствие снижения АД ночью при СМАД ассоциировались с более низкими показателями когнитивных функций. В целом более выраженные когнитивные нарушения были отмечены у больных, не получавших антигипертензивной терапии.

В настоящее время известен ряд крупных рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние гипотензивной терапии на когнитивные функции. Особый интерес представляют результаты многоцентрового исследования

SYST-EUR, в котором приняли участие около 3 тысяч недементных пациентов старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипотензивная терапия нитрендипином у пожилых пациентов с АГ снижает частоту развития деменции на 50 % по сравнению с плацебо (7,7 против 3,8 случая на 1000 пациентов в год) [9]. Исследование PROGRESS продемонстрировало возможности терапии ИАПФ и их комбинации с диуретиками в профилактике повторного инсульта [9]. При этом в группе активной терапии отмечено лишь незначительное снижение общего количества случаев деменции на 12 %, но значимое снижение частоты случаев деменции, связанных с инсультом, на 34 % ($p = 0,03$). В исследовании MOSES принимали участие больные, перенесшие мозговой инсульт. Группа активной терапии получала эпросартан в дозе 600 мг в сутки. При этом в отличие от исследования PROGRESS контрольная группа получала не плацебо, а антагонист кальция нитрендипин 10 мг в сутки, уже зарекомендовавший себя как препарат, эффективно снижающий мозговые осложнения АГ. Общая смертность, общее число сердечно-сосудистых событий и общее число мозговых осложнений явились первичными конечными точками, тогда как оценка когнитивных нарушений выносилась в качестве основной вторичной точки исследования. Основными результатами исследования стало снижение на 20 % общей смертности и всех сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, снижение на 25 % повторных инсультов и ассоциированных расстройств (транзиторные

ишемические атаки) и снижение на 30 % первичных сердечно-сосудистых осложнений, а также сопоставимая частота деменции в обеих группах [10]. Терапия эпросартаном в исследовании OSCAR у пациентов с АГ старше 50 лет в течение 6 месяцев приводила к улучшению когнитивной функции на фоне значимого снижения САД [11, 12]. Однако в основном все эти исследования проводились у пациентов, перенесших мозговой инсульт или относящихся к старшей возрастной группе. В нашем исследовании мы сравнивали эффективность антигипертензивной терапии антагонистами кальция, ИАПФ и блокаторами рецептора к АТ II в группе пациентов среднего возраста, без предшествующего инсульта.

Результаты СМАД в динамике продемонстрировали значимое снижение среднесуточного САД и ДАД, среднего САД и ДАД за день и ночь во всех трех группах, что согласуется с результатами других исследователей [13, 14]. В проведенном исследовании по данным нейропсихологического тестирования отмечалась более значимая динамика показателей, отражающих когнитивные функции на фоне терапии эпросартаном и амлодипином.

Для диагностики когнитивных расстройств у пациентов с АГ существенную информацию обеспечивает проведение нейрофизиологического исследования. Его существенными преимуществами является объективизация получаемых данных [15]. При регистрации КВП в проведенном нами исследовании было выявлено более значимое улучшение показателя на фоне терапии эпросартаном и амлодипином, по сравнению с периндоприлом.

Из возможных механизмов влияния антагонистов кальция на когнитивные функции в литературе обсуждается антиоксидантное, антипролиферативное действие, уменьшение гибели нейронов [16]. Ингибируя вход кальция в клетку, антагонисты кальция могут тормозить сокращение гладкомышечных клеток стенки сосудов, причем этот эффект более выражен в поврежденных зонах мозга [17, 18]. Высокая плотность зон связывания обнаружена в гиппокампе, хвостом ядра, церебральной коре, играющих важную роль в регуляции когнитивных функций [19].

В последние годы исследования в области профилактики деменции сфокусировались на различных представителях антагонистов рецепторов к АТ II. Это было обусловлено тем, что АТ II в центральной нервной системе напрямую связан с объемом ишемии мозговой ткани (чем выше уровень АТ II, тем меньше объем поражения при экспериментальном инсульте), и данными о том, что этот класс препаратов все же имеет преиму-

щество в отношении профилактики инсульта и его последствий. Brown и Brown в 1986 году предположили, что АТ II вызывает опосредованное сужение крупных мозговых сосудов, защищает менее крупные дистальные ветви. Иначе говоря, мощный вазоконстриктор АТ II может оказывать церебропротективное действие. Развитие этой гипотезы в дальнейшем продолжили французские ученые из группы А. Fournier, которые показали, что антигипертензивные препараты, которые стимулируют АТ₂-рецепторы, обладают церебропротективными свойствами. К антигипертензивным препаратам, стимулирующим АТ₂-рецепторы, относятся антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина II [20]. Таким образом, в связи с тем, что к концу нашего исследования все пациенты достигли целевого уровня АД, можно предположить, что эпросартан и амлодипин обладают самостоятельным нейропротективным эффектом по сравнению с периндоприлом, что выражалось в более значимом улучшении когнитивных функций.

Выводы

1. Использование периндоприла, эпросартана и амлодипина сопоставимо по антигипертензивной эффективности.
2. Эпросартан и амлодипин приводят к нормализации суточного профиля АД у пациентов с АГ и ОЖ.
3. На фоне терапии эпросартаном и амлодипином отмечается более значимое улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования и КВП, что делает их применение наиболее оправданным у пациентов с АГ и ОЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина, 1997. — 287 с. / Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension. — М.: Meditsina, 1997. — 287 p. [Russian].
2. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. — М.: Медиаграфикс, 2006. — 200 с. / Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. Arterial hypertension, cerebral vascular pathology and antihypertensive treatment. — М.: Mediagrafix, 2006. — 200 p. [Russian].
3. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. — М.: Медицина, 2001. — 191 с. / Shevchenko O.P., Praskurnichiy E.A., Yakhno N.N., Parfenov V.A. Arterial hyper-

tension and cerebral stroke. — M.: Meditsina, 2001. — 191 p. [Russian].

4. Petrovitch H., White L.R., Ross G.W. et al. Accuracy of clinical criteria for AD in the Honolulu-Asia Aging Study, a population-based study // *Neurology*. — 2001. — Vol. 57, № 2. — P. 226–234.

5. Jakobsson E., Gaston-Johansson F., Ohlén J., Bergh I. Clinical problems at the end of life in a Swedish population, including the role of advancing age and physical and cognitive function // *Scand. J. Public Health*. — 2008. — Vol. 36, № 2. — P. 177–182.

6. Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств // *Consilium medicum*. — 2005. — Т. 11, № 3. — С. 289–299. / Konradi A.O. Antihypertensive therapy in the prevention and correction of cognitive disorders // *Consilium medicum*. — 2005. — Vol. 11, № 3. — P. 289–299 [Russian].

7. Elias P.K., Elias M.F., Robbins M.A. et al. Blood pressure-related cognitive decline. Does age make a difference? // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 44, № 5. — P. 631–636.

8. Kilander L., Nyman H., Boberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men // *Hypertension*. — 1998. — Vol. 31, № 3. — P. 780–786.

9. Hanon O., Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 226, № 1–2. — P. 71–74.

10. Schrander J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosaran compared with netrendipine for secondary prevention (MOSES study) // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 6. — P. 1218–1226.

11. Pathak A., Hanon O., Negre-Pages L., Sevenier F. OSCAR investigators. Rationale, design and methods of the OSCAR study: observational study on cognitive function and systolic blood pressure reduction in hypertensive patients // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 21, № 2. — P. 199–205.

12. Шляхто Е.В., Зуева И.Б. Влияние терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II на развитие когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией: результаты исследования OSCAR // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 22–29. / Shlyakhto Y.V., Zueva I.B. Influence of the therapy blockers receptors to angiotensin II on the development of cognitive disorders in patients with arterial hypertension: results of the research OSCAR // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2010. — Vol. 16, № 2. — P. 22–29 [Russian].

13. Недогода С.В., Брель У.А., Чаляби Т.А. Различная эффективность антагониста рецепторов ангиотензина II и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста // *Кардиоваск. тер. и профилактика*. — 2007. — Т. 7, № 3. — С. 21–25. / Nedogoda S.B., Brel U.A., Chalyabi T.A. Different efficiency antagonist of angiotensin II receptor and an inhibitor of angiotensin-converting enzyme in the correction of cognitive disorders in arterial hypertension in the elderly // *Cardiovascular Therapy and Prevention [Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika]*. — 2007. — Vol. 7, № 3. — P. 21–25 [Russian].

14. Шлымова Р.О., Майкотова А.М., Тундыбаева М.К. Нарушение суточного ритма артериального давления — фактор риска развития когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией // *Функцион. диагностика*. — 2007. — № 1 (спец. выпуск). — С. 25–32. / Shlymova R.O., Maykotova A.M., Tundybaeva M.K. Violation of the daily rhythm of blood pressure is a risk factor of development of cognitive disturbances in patients with arterial hypertension // *Functional Diagnostics [Funktsionalnaya Diagnostika]*. — 2007. — № 1, suppl. — P. 25–32 [Russian].

15. Гнездицкий В.В. Эндогенные ВП. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. — М.: АОЗТ

«Антидор», 2001. — Т. 9. — С. 103–119. / Gnezdinskiy V.V. Endogenous evoked potentials. The experience of applying caused by potentials in clinical practice. — М.: АОЗТ «Antidor», 2001. — Vol. 9. — P. 103–119 [Russian].

16. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications // *Neurotherapeutics*. — 2011. — Vol. 8, № 3. — P. 361–373.

17. Filosa J., Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain // *Exp. Physiol.* — 2007. — Vol. 92, № 4. — P. 641–646.

18. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100, № 1. — P. 328–335.

19. Kazda S., Towart R. Nimodipine A new calcium antagonist with preferential cerebrovascular action // *Acta Neurochirurgica*. — 1982. — Vol. 63, № 1–4. — P. 8–15.

20. Fournier A., Messerli F., Achard J., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomised clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 8. — P. 1343–1347.